

Outcome materno-fetale in gravide affette da epilessia

M. SANSONE, I. COSTAGGINI, R. COROSU

RIASSUNTO: Outcome materno-fetale in gravide affette da epilessia.

M. SANSONE, I. COSTAGGINI, R. COROSU

Obiettivo: in Italia l'epilessia è la patologia neurologica più frequente. La frequenza dell'epilessia in gravidanza è del 3-6‰. L'effetto della gravidanza sulla malattia è imprevedibile. Nelle gravide epilettiche verrebbe registrato un aumento di preeclampsia, sanguinamento vaginale, distacco di placenta, parto pretermine. Sono descritti, inoltre, aumenti di IUGR, mortalità perinatale ed emorragie feto-neonatali. Scopo dello studio è quello di determinare l'entità dell'influenza della sindrome epilettica sulla gravidanza.

Metodi: sono state esaminate 9.000 pazienti di cui 65 presentavano diagnosi di epilessia. Lo studio include informazioni relative all'andamento della gravidanza, alla modalità del parto e allo stato clinico del bambino. Per la valutazione dell'andamento della gravidanza, abbiamo rilevato la comparsa di complicanze della stessa. Per la valutazione clinica del neonato abbiamo segnalato il punteggio Apgar attribuitogli, il peso alla nascita, presenza e tipo di malformazioni congenite.

Risultati: per le complicazioni ostetriche, su 65 gravide epilettiche, il 7,7% ha avuto un parto prematuro; altra complicanza è l'ipertensione materna, riscontrata nell'11% dei casi. Per le complicanze feto-neonatali, il 6% dei neonati alla nascita era moderatamente depresso, il 10,8% di peso inferiore ai 2.500g, il ritardo di crescita intrauterina si è evidenziato nel 5% dei casi e le malformazioni congenite nel 7%. Il 58% delle gravide epilettiche è stato sottoposto a taglio cesareo.

Conclusioni: si è riscontrato un tasso di complicazioni materno-fetali del 15%. Per gli exitus materno-neonatali abbiamo dimostrato come, in un campione attentamente monitorato ed assistito, tale rischio sia praticamente azzerato. Possiamo concludere che le problematiche dell'epilessia in gravidanza non si discostano da quelle di altre patologie ostetriche.

SUMMARY: Maternal-fetal outcome in the epileptic pregnant women.

M. SANSONE, I. COSTAGGINI, R. COROSU

Aim: in Italy epilepsy is the most frequent neurological pathology. The frequency of epilepsy in pregnancy range from 3‰ to 6‰. The effect of pregnancy on the disease is unpredictable. In the epileptic pregnant woman an increase of preeclampsia, vaginal bleeding, placenta detachment, preterm delivery are reported. Moreover increases of IUGR, perinatal mortality, and perinatal hemorrhages are described. The aim of this study is to evaluate the entity of the influence of epileptic syndrome on pregnancy.

Methods: we examined 9000 patients, 65 of which with a diagnosis of epilepsy. The study includes details relative to the ongoing of pregnancy, the modality of delivery and the clinical status of the child. In order to evaluate the ongoing of pregnancy, we have considered the eventual appearance of complications. In order to evaluate the clinical status of the babies we have considered their Apgar score, their weight at birth and the eventual presence and type of congenital malformations.

Results: considering the obstetrical complications, among 65 epileptic pregnant women, 7.7% had a premature delivery, 11% developed maternal hypertension. As far as the perinatal complications, 6% of the babies at birth were moderately depressed and 10.8% weighted less than 2500g, 5% of the fetuses suffered from IUGR and 7% were affected by congenital malformations. 58% of the epileptic pregnant women underwent a Caesarean section.

Conclusions: we have found a 15% rate of maternal-fetal complications. We demonstrated that, in a carefully monitored and assisted sample of patients, the risk of maternal-neonatal exitus is practically null. We can conclude that the problematic connected to epilepsy during pregnancy are not far from those of other obstetrical pathologies.

KEY WORDS: Gravidanza - Epilessia - Complicanze.
Pregnancy - Epilepsy - Complications.

Introduzione

I più recenti dati epidemiologici riportano una frequenza dell'epilessia del 6-8% nei Paesi in via di sviluppo (1). In Italia l'epilessia colpisce l'1% della po-

polazione: nell'80% dei casi le crisi compaiono prima dei 20 anni, interessando pertanto una popolazione in età riproduttiva e diventando la patologia neurologica più frequente in Italia.

La frequenza dell'epilessia in gravidanza è del 3-6‰ (2).

In gravidanza può aversi una forma gestazionale, con un'incidenza di 50 casi su 100.000 gravide (3) o la ricorrenza di una forma cronica. Nel primo caso si ricorrerà allo specialista per una corretta diagnosi

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura
(Direttore: M. Moscarini)

Pervenuto in Redazione: marzo 2005
© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

differenziale e non si farà uso di agenti anticonvulsivanti prima di una seconda crisi. È da tenere presente, inoltre, che in gravidanza la prima causa di crisi convulsive nel III trimestre è l'eclampsia (4).

L'effetto della gravidanza sulla malattia è imprecisabile, ma dalla Letteratura emergono i seguenti dati:

- aumento della frequenza delle crisi nel 25 % dei casi;
- diminuzione della frequenza delle crisi nel 55 % dei casi;
- non variazione nel 25 % dei casi (5).

Secondo Morrell (6), le modificazioni cliniche dell'epilessia in gravidanza sono caratterizzate da una sostanziale stabilità della patologia nel 48-75% dei casi e da un aumento o diminuzione della frequenza delle crisi nel 9-22 % dei casi.

Per l'*American Family Physician* (2) l'aumento della frequenza delle crisi è del 30-50 % ed è dovuto a iperventilazione, ipocalcemia, iponatriemia, stress e mancanza di sonno.

Se la paziente è farmacologicamente ben controllata, il rischio di esacerbazione della patologia è del 25%; se invece non viene somministrata una terapia adeguata e il controllo della malattia è scarso, ed è maggiore la tendenza al peggioramento. In gravidanza le convulsioni aumentano il rischio di ipossia e acidosi fetale, con conseguente bradicardia, che può protrarsi anche dopo la crisi (7, 6). Secondo Barrett e Richens (8), oltre a essere provocata dall'ipossia, la bradicardia fetale può essere causata anche dai farmaci anticonvulsivanti stessi (PHT: fenitoina; PB: fenobarbital; CBZ: carbamazepina; TmD: trimetadione).

Le riacutizzazioni della patologia dipendono da vari fattori, come le modificazioni metaboliche, le modificazioni ormonali (infatti, gli estrogeni aumentano l'eccitabilità del SNC ed il progesterone modifica la conduzione del potenziale d'azione e la pompa Na/K) e le modificazioni ematologiche. Secondo la nostra esperienza, è di notevole importanza anche

TABELLA 1 - OUTCOME MATERNI DI GRAVIDE CON EPILESSIA CONFRONTATI CON GRAVIDE NON EPILETTICHE.

Caratteristiche materne	Epilessia	No-Epilessia
Minaccia d'aborto	5%	11.4%
Iperensione in gravidanza	10.8%	8.2%
Eclampsia	0	0.03%
IUGR	5%	2-10%
Taglio cesareo	58.5%	25%
Parto pretermine	7.7%	6-15%

TABELLA 2 - INDICAZIONI AL TAGLIO CESAREO.

• Sproporzione fetopelvica	2	(3%)
• TC ripetuto	5	(7.7%)
• Iperensione	5	(7.7%)
• Distocia dinamica	3	(4.7%)
• CTG non rassicurante	4	(6%)
• Insufficienza renale	2	(3%)
• Nulliparità attempata	3	(4.7%)
• Gravidanza protratta con iniziale sofferenza fetale	3	(4.7%)
• Indicazione neurologica	11	(16.9%)

il fenomeno dell'autoriduzione dei farmaci da parte delle gestanti per il timore degli effetti "nocivi" sul feto. In gravidanza per l'aumento di peso, la ritenzione di liquidi, l'aumento del volume plasmatico, la riduzione della protidemia cambiano la farmacocinetica e la farmacodisponibilità dei farmaci. Il metabolismo dei farmaci in gravidanza è variato anche dall'aumento dell'escrezione renale, dall'aumento della capacità metabolica epatica, da possibile metabolismo fetale e placentare del farmaco. Per questo motivo è indispensabile monitorare i farmaci e adeguare la posologia impiegando, quando possibile, monoterapie con i farmaci ritenuti meno pericolosi per il feto (9).

La frequenza delle crisi può aumentare nel I trimestre a causa dell'iperemesi gravidica o delle interazioni farmacologiche con altri farmaci (ac. folico, antiacidi), e durante il travaglio per iperventilazione, affaticamento e mancanza di sonno. Secondo Morrell (6), il rischio di crisi durante il travaglio è dell'1% e potrebbe aumentare fino al 2% nelle 24 ore successive al parto.

I traumi contusivi dell'addome che possono incorrere durante le crisi possono portare a distacco di placenta con un rischio dell'1-5 % nei traumi minori e del 20-50 % nei traumi maggiori. I traumi, fra l'altro, possono portare a rottura prematura delle membrane con rischio di amniotite, parto prematuro e morte intrauterina.

Dai dati epidemiologici riscontrati in letteratura (10), nelle gravide epilettiche verrebbe registrato un aumento di preeclampsia, sanguinamento vaginale, distacco intempestivo di placenta, parto pretermine (con un rischio 1.5-3 volte superiore rispetto alle gravide non epilettiche (11).

In caso di attività contrattile uterina prematura, bisogna somministrare 48 mg di betametasona per la prevenzione della sindrome delle membrane ialine. Il dosaggio del farmaco è raddoppiato in quanto gli anticonvulsivanti aumentano il metabolismo epatico e i

TABELLA 3 - OUTCOME FETO-NEONATALI PER NEONATI DI GRAVIDE CON EPILESSIA CONFRONTATI CON QUELLI DI GRAVIDE NON EPILETTICHE.

Esiti neonatali	Epilessia	No-epilessia
Apgar ad 1 minuto	4-6 (6%)	7.9±1.51
Apgar a 5 minuti	8.9±1.1	9±1.1
Peso alla nascita a termine <2500g	10.8%	8.1%
Malformazioni congenite	7%	4.47%
Malformazioni cardiovascolari	5.45%	0.68%
Labiopalatoschisi	1.80%	0.18%
Emorragia neonatale	0	0.4%

24 mg di dose standard nelle gravide non epilettiche potrebbero non essere sufficienti (7).

In genere, la maggior parte delle donne con epilessia partorisce spontaneamente (4), anche se alcuni anticonvulsivanti, come per esempio la fenitoina, hanno un'azione deprimente sull'attività contrattile.

Secondo le Linee Guida Anestesiologiche, le crisi epilettiche durante il travaglio di parto possono essere controllate con 20 mg di diazepam (9) e pertanto solo un peggioramento delle crisi può essere un'indicazione al taglio cesareo.

In letteratura si riscontrano pareri discordanti circa le modalità del parto: secondo le Linee Guida della Regione Lazio non ci sono delle precise indicazioni sull'espletamento del parto in donne epilettiche; secondo Olafsson, in caso di epilessia aumenta l'incidenza di taglio cesareo di circa il doppio; Samuels afferma che il parto per via vaginale è il metodo di scelta nelle pazienti epilettiche; la FOREP ritiene che le indicazioni per il taglio cesareo siano le stesse che per le gravide non epilettiche.

Durante il travaglio di parto non sussistono controindicazioni alla partoanalgesia mediante analgesia epidurale in quanto, abolendo il dolore e quindi lo stress, l'anestetico locale può avere effetto antiepilettico. In caso di travaglio avanzato si può somministrare il Propofol per evitare le crisi.

Secondo la FOREP (12) andrebbe incoraggiato l'allattamento al seno materno poiché i farmaci antiepilettici, passando nel latte, possono evitare una sindrome da deprivazione.

Per quello che riguarda la perineonatalogia, sono descritti aumenti di IUGR (7) e della mortalità perinatale, nonché emorragie feto-neonatali, dovute ad

alterazioni di alcuni fattori della coagulazione (vit. K, protrombina, fattore VIII, fattore IX e fattore X) per interferenze metaboliche epatiche e per cui è necessaria una supplementazione con 20 mg di vit. K per os a partire dalla 36° settimana (13). Per questo motivo, i neonati devono essere trattati con 1 mg i.m. di Konaktion alla nascita. Per prevenire le patologie del tubo neurale è richiesta una supplementazione con 5 mg di acido folico fino alla 12° settimana (9). Secondo Martin (14), con l'uso della monoterapia nell'88% delle gravidanze possiamo avere risultati soddisfacenti e secondo Richmond (15) le gravide con epilessia non hanno un aumento delle complicanze ostetriche.

Possiamo concludere affermando che se lo stato epilettico è sotto controllo farmacologico e la gravidanza ben monitorizzata, il 90 % delle gravide con epilessia presenta una gravidanza normale e un parto senza complicazioni (2, 16).

Materiali e metodi

Il nostro studio si è svolto presso l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericoltura, dal mese di gennaio 1999 al mese di maggio 2004.

Abbiamo deciso di intraprendere uno studio riguardante diversi aspetti correlati con la gravidanza di pazienti affette da epilessia, raccogliendo dati circa le eventuali complicanze, ostetriche e feto-neonatali. Tali dati sono stati posti in relazione al rischio relativo della popolazione di donne non epilettiche per queste stesse complicanze, al fine di determinare l'influenza della sindrome epilettica sulla gravidanza.

Sono state esaminate 9.000 pazienti di cui 65 presentavano diagnosi di epilessia. In particolare, tra queste, 32 presentavano un'epilessia generalizzata e 33 un'epilessia di tipo parziale.

Oltre all'epilessia materna, abbiamo ponderato variabili quali l'età materna, la frequenza delle crisi in gravidanza, la terapia antiepilettica assunta. Lo studio include informazioni relative all'andamento della gravidanza, alla modalità del parto e allo stato clinico del bambino.

Per la valutazione dell'andamento della gravidanza, abbiamo deciso di individuare la comparsa di eventuali complicazioni della stessa, come la minaccia d'aborto, il ritardo di crescita intrauterino, l'ipertensione, l'eclampsia, la frequenza dei tagli cesarei e dei parti pretermine.

La valutazione clinica, immediata e globale, della vitalità del neonato viene effettuata con il sistema a punteggio proposto da Virginia Apgar nel 1953. Si considerano sani i neonati con punteggio da 7 a 10;

moderatamente depressi quelli con punteggio da 4 a 7; *gravemente depressi* quelli con punteggio da 0 a 3. Per la valutazione del neonato, abbiamo segnalato il peso alla nascita, la presenza e il tipo di malformazioni congenite.

Infine, definiamo una condizione di *parto pretermine* quando l'espulsione o l'estrazione del feto e dei suoi annessi dall'organismo materno avviene a partire da 25 settimane di età gestazionale fino a 36 settimane complete di età gestazionale.

Quindi, al fine di meglio quantificare l'incorrere delle diverse complicazioni, nell'ambito della categoria delle gestanti affette da epilessia, i dati ottenuti sono stati relazionati alla popolazione generale.

Risultati

Le pazienti affette da epilessia del gruppo da noi studiato presentano un'età compresa tra i 25 e i 41 anni. Nell'ambito di tale gruppo si sono osservate sia pazienti affette da epilessia generalizzata, che pazienti affette da epilessia parziale.

Abbiamo registrato solamente un caso di epilessia gestazionale. Per quello che riguarda le complicanze neurologiche nel gruppo da noi studiato, abbiamo riscontrato soltanto un 5% di pazienti con attacchi mensili durante la gravidanza.

Tutte le pazienti, durante la gravidanza, hanno assunto un trattamento farmacologico in regime monoterapico.

Per quanto riguarda le *complicazioni ostetriche* della gravidanza con epilessia, su 65 pazienti epilettiche, il 7.7% ha avuto un parto pretermine, tra 33 e 34 settimane gestazionali. Altra complicanza osservata in tali pazienti è l'ipertensione materna, riscontrata nell'11% dei casi (Tab. 1).

Per quanto riguarda le *complicanze feto-neonatali*, il 6% dei neonati è moderatamente depresso alla nascita (secondo il punteggio di Apgar) e il 10.8% dei neonati ha presentato un peso inferiore ai 2.500 g, mentre il *ritardo di crescita intrauterina* si è evidenziato solo nel 5% dei casi. Le *malformazioni congenite* si sono presentate nel 7% delle pazienti epilettiche e, per quel che riguarda il tipo di malformazione, si è trattato più frequentemente di malformazioni maggiori, in particolare cardiache (aorta a cavaliere, difetti del setto interventricolare) e, più raramente, labiopalatoschisi (Tab. 3).

Il 58.5% delle pazienti epilettiche è stato sottopo-

sto a taglio cesareo e il 41.5% ha eseguito un parto spontaneo.

Il taglio cesareo è stato effettuato nel 58.5% delle gravide affette vs il 25% della popolazione generale. Nel gruppo di pazienti in cui si è espletato il parto tramite taglio cesareo diverse erano le indicazioni presenti (Tab. 2). Nell'ambito delle gravide complicate da epilessia, il 15% ha presentato complicazioni neonatali od ostetriche.

Conclusioni

Nel campione da noi studiato abbiamo riscontrato un tasso di complicazioni materno-fetali del 15%, in contrasto con i dati della letteratura che riportano un'incidenza di complicazioni tra il 10-12% (2). Dobbiamo però osservare che poiché il campione è stato studiato in un centro di III livello, sono giunte alla nostra osservazione molte pazienti inviate da ospedali di zona o altri centri convenzionati con problematiche non risolvibili in altre strutture.

Ad esempio, si può notare come su 65 pazienti affette da epilessia il 7.7% sia stato ricoverato per minaccia di parto pretermine tra la 33^a e la 34^a settimana gestazionale: ovviamente queste gravide non potevano essere ricoverate in centri di I livello. Anche il ricorso al taglio cesareo è al di sopra dei dati della letteratura, che riportano un'incidenza del 25% (15), ma possiamo osservare nella Tabella 2 come nel totale dei tagli cesarei eseguiti nel nostro Dipartimento soltanto 11 sono stati eseguiti per la sola indicazione neurologica, mentre gli altri 27 sono stati eseguiti per altre indicazioni di patologia ostetrica.

Non possiamo trarre conclusioni definitive per quello che riguarda le problematiche inerenti le malformazioni, in quanto il 7% da noi riscontrato rispetto allo 0.68% della letteratura (15) non rispecchia una statistica generale, ma riguarda un gruppo di gravide, tra cui pazienti che avevano deciso di proseguire la gravidanza nonostante la diagnosi di malformazioni fetali.

Dal punto di vista degli exitus materno-neonatali, abbiamo dimostrato come, in un campione attentamente monitorato e assistito, tale rischio è praticamente azzerato.

Possiamo concludere che in accordo ai dati più recenti della letteratura internazionale, le problematiche dell'epilessia in gravidanza non si discostano da quelle di altre patologie ostetriche.

Bibliografia

1. International League against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy e OMS.
 2. JAMES A. et al.: *Epilepsy in Pregnancy*. American Family Physician 56, 1997.
 3. BJERKEDAL T. et al.: *The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy*. Acta Obstet Gynec Scand, 52: 245-8, 1973.
 4. CARUSO A. et al.: *Medicina materno-fetale. Protocolli di assistenza*. SEU 201-210, 1994.
 5. SCHMIDT D. et al.: *Changes of seizure frequency in pregnant epileptic women*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46: 751, 1983.
 6. MORRELL M.J.: *Epilepsy and pregnancy: minimizing the risk*. Contemporary OB/GYN Archive 1: 51-70, 2004.
 7. CRAWFORD P.: *Epilepsy and pregnancy*. Seizure 10: 212 - 219, 2001.
 8. BARRETT C. et al.: *Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop*. Epilepsy Res 52: 147-187, 2003.
 9. Scottish Obstetric Guidelines and audit project. *The management of pregnancy in women with epilepsy*; No 5, SPCERH Publications, 1997
 10. CRAWFORD P. et al.: *Best practice guidelines for the management of women with epilepsy*. Seizure 8: 201-217, 1999.
 11. HIILESMAA V.K.: *Pregnancy and birth in women with epilepsy*. Neurology 42: 8-11, 1992.
 12. FOREP, *Epilessia e gravidanza*. 2002
 13. ACOG educational bulletin. *Seizure disorders in pregnancy*. Number 231, December 1996. Committee on educational bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynecol Obstet 56 :297-286, 1997.
 14. MARTIN P.J. et al.: *Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-years perspective*. Seizure 2: 277-280, 1993.
 15. RICHMOND JANE R. et al. *Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective*. Am J Obstet Gynecol 190: 371-9, 2004.
 16. ZAHN C.: *Neurologic Care of Pregnant Women with Epilepsy*. Epilepsia 39: S26-S31, 1998.
-